

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-52-57>

## Гены-кандидаты язвенной болезни

Рашина О. В., Чурносов М. И.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, ул. Победы, 85, Белгород, Белгородская обл., 308015, Россия

**Для цитирования:** Рашина О. В., Чурносов М. И. Гены-кандидаты язвенной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;186(2): 52–57. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-52-57

✉ Для переписки:

**Чурносов Михаил Иванович**  
churnosov@bsu.edu.ru

**Рашина Ольга Викторовна**, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин

**Чурносов Михаил Иванович**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин

### Резюме

Наследственная предрасположенность является одним этиопатогенетических факторов развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Проведенный анализ литературных материалов позволяет выделить ряд генов-кандидатов, играющих роль в формировании язвенной болезни: *PSCA, ABO, IL1β, IL1RN, TNFα, HSP70–1, GSR, TLR4, TLR2, TLR9, MMP-1, MMP-3, MMP-9, TIMP-3, PGC, MIF, MPO, COX-1*. Учитывая, что большинство работ проведено за рубежом, результаты отличаются в зависимости от этнических характеристик обследуемых групп, иногда являются противоречивыми, а работы отечественных ученых по данной проблеме единичны, необходимо дальнейшее изучение роли полиморфных вариантов генов-кандидатов в формировании язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, наследственная предрасположенность, гены-кандидаты, полиморфные варианты

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-52-57>

## Peptic ulcer candidate genes

O.V. Rashina, M.I. Churnosov

Belgorod National Research University, 85 Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

**For citation:** Rashina O. V., Churnosov M. I. Peptic ulcer candidate genes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;186(2): 52–57. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-52-57

✉ Corresponding author:

**Mikhail I. Churnosov**  
churnosov@bsu.edu.ru

**Olga V. Rashina**, graduate student of the department of medical and biological sciences

**Mikhail I. Churnosov**, D. Sci. (Med.), Professor, Head of the department of medical and biological sciences

### Summary

Hereditary predisposition is one of the aetiopathogenetic factors in the development of gastric ulcer and duodenal ulcer. The analysis of literature materials allows us to identify a number of candidate genes that play a role in the formation of peptic ulcer: *PSCA, ABO, IL1β, IL1RN, TNFα, HSP70–1, GSR, TLR4, TLR2, TLR9, MMP-1, MMP-3, MMP-9, TIMP-3, PGC, MIF, MPO, COX-1*. Considering that most of the studies were carried out abroad, the results differ depending on the ethnic characteristics of the studied groups, sometimes they are contradictory, and the works of domestic scientists on this problem are rare, further study of the role of polymorphic variants of candidate genes in the formation of gastric ulcer and duodenal ulcer is necessary.

**Keywords:** gastric ulcer and duodenal ulcer, hereditary predisposition, candidate genes, polymorphic variants.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ДПК) – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание, в основе развития которого лежат сложные нервные, гипоталамо-гипофизарные, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые и местные гастродуоденальные механизмы, приводящие к изменению трофических процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки [1].

В этиопатогенез ЯБ вовлечены как внешние (стресс, НР, прием лекарственных препаратов, нарушение режима питания, курение, алкоголь), так и внутренние (патология нервной и/или гуморальной регуляции, эндокринные расстройства, кислотно-пептический фактор, снижение уровня простагландинов, циркуляторно-гипоксические поражения слизистой оболочки желудка, билиарный рефлюкс, наследственность) факторы риска [2–12]. По различным данным, вклад наследственности в этиопатогенез заболевания составляет от 5,5 до 50% [13,14]. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречается от 3 до 7 раз чаще у родственников первой степени родства по сравнению с общепопуляционными данными [15,16]. Семейный характер заболевания наиболее точно отражают исследования, проведенные с помощью близнецового метода. У монозиготных близнецов обнаружено сходное течение заболевания с одновременными спонтанными обострениями и осложнениями. У дизиготных данная закономерность выражена в меньшей степени, несмотря на одинаковый образ жизни и неблагоприятные условия среды [17].

В пользу наследственной предрасположенности также свидетельствуют ранняя манифестация заболевания, выраженная клиническая картина с интенсивным болевым синдромом, тяжелыми осложнениями и частыми обострениями [13].

В настоящее время проведен лишь один GWAS (полногеномный поиск ассоциаций) ЯБ ДПК в японской популяции. Ученые обследовали 7035 больных ЯБ ДПК и 25323 индивидуумов контрольной группы. В данной выборке были определены полиморфные локусы гена *PSCA* (антиген стволовых клеток простаты) (аллель С rs2294008, OR=1,84,  $p=3,92 \times 10^{-33}$ ) и гена *ABO* (антигены групп крови по системе ABO) (аллель Т rs505922, OR=1,32,  $p=1,15 \times 10^{-10}$ ), которые ассоциированы с развитием ЯБ ДПК [18].

Через некоторое время данной группой ученых было установлено, что аллель С (rs2294008) гена *PSCA* у японцев повышает риск развития ЯБ не только двенадцатиперстной кишки, но и желудка (OR=1,13,  $p=5,85 \times 10^{-7}$ ). Выборка составила 4291 больных и 22665 человек группы контроля [19].

Позднее другая группа ученых [20] в Японии провела репликативные исследования и также выявлена взаимосвязь аллеля С (rs2294008) гена *PSCA* с повышенным риском ЯБ ДПК (OR=1,34;  $p=2,28 \times 10^{-6}$ ) независимо от возраста, пола, склонности к курению и употреблению алкоголя, носительству НР. В отношении ЯБЖ данной закономерности не обнаружено. Группа обследуемых состояла из 584 больных ЯБ ДПК, 925 больных ЯБЖ и 8105 здоровых лиц.

При изучении населения Испании (139 больных ЯБ ДПК и 675 индивидуумов контрольной группы) в репликативном исследовании показано, что аллель Т гена *PSCA* (rs2294008) снижает риск возникновения заболевания (OR=0,52,  $p=0,005$ ) [21].

В литературе имеется ряд исследований, посвященных изучению ассоциаций полиморфных вариантов отдельных групп генов-кандидатов с развитием ЯБЖ и ДПК. Среди них обширную группу составляют гены цитокинов (интерлейкины, факторы некроза опухоли) [22–24].

Работы по изучению полиморфных вариантов генов *IL1 $\beta$*  (интерлейкин 1-бета) (3953C>T, rs1143634), *IL1RN* (рецепторный антагонист интерлейкина 1) (VNTR, rs71941886), *IL8* (-251T>A, rs4073), *IL10* (-627C>A, rs1800872) и *TNF $\alpha$*  (-308G>A, rs1800629) у больных ЯБЖ и ДПК были проведены в республике Башкортостан. Выборку составили различные этнические группы: башкиры, татары и русские; 254 больных ЯБЖ и ЯБ ДПК и 277 здоровых индивидуумов. Выявлена связь повышенного риска развития ЯБ только в отношении аллеля С (OR=2,87,  $p=0,006$ ) и генотипа CC (OR=4,49,  $p=0,002$ ) полиморфного варианта rs1143634 (+3953C>T) гена *IL1B* в группе башкир. Аллель Т (rs1143634) напротив играет протективную роль (OR=0,35,  $p=0,006$ ). Статистически значимые различия для других исследованных генов не были обнаружены ( $p>0,05$ ) [22].

В. П. Иванов и соавт. [25] изучили полиморфизм -511C/T (rs16944) в области промотора гена *IL1 $\beta$*  у русских Центрального Черноземья. В ходе сравнения 224 больных ЯБ ДПК и 153 больных ЯБЖ с контрольной группой, состоящей из 226 здоровых индивидуумов, было выяснено, что аллель С полиморфного варианта -511C/T (rs16944) связан с повышенным риском развития ЯБЖ и ДПК. Результаты достоверны как для гомозигот по аллелю С (генотип CC) (ЯБ ДПК: OR=1,58,  $p=0,01$ ; ЯБЖ: OR=1,62,  $p=0,01$ ), так и для гетерозигот (генотип СТ) (ЯБ ДПК: OR=1,70,  $p=0,0009$ ; ЯБЖ: OR=1,55,  $p=0,0009$ ).

Учеными из Бразилии на выборке из 71 человека контрольной группы и 76 пациентов с ЯБ ДПК изучена ассоциация полиморфного локуса гена *IL1RN* (rs71941886) и доказано, что присутствие аллеля 2 полиморфизма варьирующего по числу tandemных повторов гена *IL1RN* (VNTR-полиморфизма) снижает риск развития ЯБ ДПК (OR=0,45,  $p<0,05$ ) [24].

Проведенные ранее исследования в Испании отметили связь между одновременным носительством аллеля Т гена *IL1 $\beta$*  (3953C>T, rs1143634) и аллеля 2 гена *IL1RN* (VNTR, rs71941886) со снижением риска развития ЯБЖ и ДПК (OR=0,37;  $p<0,05$ ). В исследовании участвовали 179 больных ЯБЖ и ДПК и 99 здоровых испытуемых [26].

А. Essadik с соавт. [27] исследовали выборку, состоящую из 21 пациента с ЯБЖ и ДПК и 74 индивидуумов контрольной группы. В результате было установлено повышение риска развития ЯБ у марокканцев с генотипами AG и AA полиморфного варианта гена *TNF $\alpha$*  -193G/A (OR=2,82,  $p=0,03$ ).

Однонуклеотидные замены этого же гена, но в положениях -308G>A (rs1800629) и -1031T>C (rs1799964) были изучены в Польше. Сравнение

между двумя группами (177 больных ЯБЖ и ДПК и 248 здоровых без указанной патологии) не выявило статистически значимых различий [28].

В отечественной литературе [29] представлены данные обследования 381 больного ЯБ (у 228 – ЯБ ДПК, у 153 – ЯБЖ) и 216 представителей контрольной группы. Выявлена связь однонуклеотидных замен гена *TNFA* с особенностями клинической картины заболевания: полиморфный вариант –308G/A влияет на размер язвенного дефекта ( $p=0,03$ ) и развитие кишечной диспепсии ( $p=0,05$ ), –238G/A – на развитие желудочной диспепсии ( $p=0,04$ ) и рефлюкс-эзофагита ( $p=0,05$ ), –863C/A – на перфорацию ( $p=0,04$ ).

Исследования генов факторов некроза опухоли  $\alpha$  и  $\beta$  (–308 *TNFA* и +252 *TNF $\beta$* ), а также белков теплового шока (+190 *HSP70-1*, +1267 *HSP70-2* и +2437 *HSP70-HOM*) проводили в Мексике. Обследованы 58 больных ЯБ ДПК и 132 индивидуума контрольной группы. Выявлена связь повышенного риска развития ЯБ с носительством аллеля С гена *HSP70-1* (OR=3,08,  $p=0,032$ ) [30].

По данным М. А. Солодиловой [31] в предрасположенности к ЯБ значимую роль играют гены ферментов антиоксидантной системы. Исследование проводилось на выборке из 305 больных ЯБ и 335 лиц контрольной группы. Выявлено, что генотип СС гена *GSR* чаще встречался у пациентов как с ЯБ ДПК (OR=1,66;  $p=0,01$ ), так и с ЯБЖ (OR=1,67;  $p=0,02$ ) а генотип ТС этого же гена – в группе контроля (OR=0,68;  $p=0,04$ ).

Проведен ряд исследований по изучению роли полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в формировании ЯБ. В Финляндии изучен полиморфизм гена Toll-подобных рецепторов 4 типа *TLR4* +896A/G (rs4986790) и +1196C/T (rs4986791) на выборке из 87 больных ЯБ и 179 здоровых (контроль). У гомозигот по дикому типу (генотип GG – rs4986790, генотип ТТ rs4986791) регистрируется повышение концентрации гастрин-17 в сыворотке крови, что приводит к усилению желудочной секреции и повышению риска развития ЯБ (OR=4,39,  $p=0,001$ ) [32].

Ученые из Ирана также исследовали однонуклеотидные замены гена Toll-подобных рецепторов 4 типа *TLR4* +896A/G (rs4986790) (Asp299Gly), +1196C/T (rs4986791) (Thr399Ile) и +3725G/C (rs11536889). Обследование 51 больного ЯБ и 49 здоровых индивидуумов показало повышенный риск ЯБ лишь у носителей генотипов СТ+ТТ (rs4986791) (OR=4,39,  $p=0,01$ ). Другие полиморфные варианты не показали значимых ассоциаций [33].

Другая группа ученых из Ирана также не выявила повышения риска развития ЯБ в зависимости от полиморфизма rs4986790 гена *TLR4*. Однако изучение полиморфных вариантов гена *TLR2* показало иные результаты. Выборка состояла из трех групп индивидуумов: 100 больных НР-позитивной ЯБ, 125 бессимптомных носителей НР и 125 здоровых без обнаружения у них НР. Выявлено, что у инфицированных индивидуумов чаще встречается генотип СТ ( $p<0,05$ ). При сравнении больных ЯБ и всех здоровых (носителей НР и НР-негативных индивидуумов) также достоверно чаще встречался генотип СТ у пациентов с ЯБ ( $p<0,03$ ). Авторы

делают вывод, что наличие данного генотипа повышает восприимчивость организма к НР (особенно к штамму CagA) и увеличивает риск развития заболевания [34].

Согласно данным других авторов, риск развития ЯБ ДПК связан с полиморфизмом другого гена сигнальных пептидов: *TLR9* +2848G>A (rs352140). Аллель А rs352140 ассоциирован с повышенным риском развития ЯБ ДПК (OR=2,13,  $p=0,04$ ). Данные получены на выборке из 58 больных ЯБ и 561 здоровых мексиканцев [35].

Выполнены исследования по поиску ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием ЯБ [36].

Э. Х. Шаймарданова и соавт. [37] провели исследование 353 больных ЯБЖ и ЯБ ДПК и 325 индивидуумов группы контроля различной этнической принадлежности (русские, татары, башкиры, метисы) на территории Республики Башкортостан. Были изучены полиморфизмы различных генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов: *MMP-1* (rs1799750–1607G>GG, rs494379–519A>G), *MMP-2* (rs2285052–735C>T), *MMP-3* (rs3025058–11715A>6A), *MMP-9* (rs3918242–1562C>T, rs17576 836A>G), *MMP-12* (rs2276109–82A>G), *TIMP-2* (rs8179090–418G>C), *TIMP-3* (rs9619311–1296T>C). Значимость в отношении риска развития ЯБ показали некоторые из них. Выявлено, что генотип AG полиморфного локуса rs494379 гена *MMP-1*–519A>G повышает риск развития ЯБ как у татар (OR=2,37,  $p=0,001$ ), так и у русских (OR=1,66,  $p=0,05$ ). Другой однонуклеотидный полиморфизм этого же гена –1607G>GG (rs1799750) повышает риск развития заболевания у татар (генотип 2/1) (OR=1,94,  $p=0,02$ ). Генотип AA (rs494379) (OR=0,51,  $p=0,01$ ), сочетание генотипов AA (rs494379) и 1/1 (rs1799750) (OR=0,35,  $p=0,03$ ), а также генотип 6A/5A (rs3025058) гена *MMP-3* (OR=0,43,  $p=0,03$ ) чаще встречается у здоровых индивидуумов, оказывая протективное влияние на развитие ЯБ.

Установлено, что генотип AG (rs17576 +836A>G) гена *MMP-9*, увеличивает риск развития заболевания (OR=2,19,  $p=0,003$ ), а генотип AA – снижает (OR=0,49,  $p=0,007$ ) [37].

Генотип ТТ и аллель Т полиморфного варианта –1296T>C (rs9619311) гена *TIMP-3* и у татар (OR=3,43,  $p=0,0001$  и OR=2,71,  $p=0,0001$  соответственно), и у русских (OR=4,54,  $p=0,0001$  и OR=2,84,  $p=0,0001$  соответственно) чаще встречаются в группе больных ЯБ. В контрольной группе преобладает генотип СТ (OR=0,39,  $p=0,006$ ) и аллель С (OR=0,35,  $p=0,0001$  у русских и OR=0,37,  $p=0,0001$  у татар) [37].

Японские ученые обследовали 145 больных (75 – ЯБЖ, 70 – ЯБ ДПК) и 177 индивидуумов группы контроля и обнаружили ассоциации аллеля 4 (310bp) гена пепсиногена С (*PGC*) с формированием ЯБЖ (OR=2,23,  $p<0,005$ ) [38].

Н. Shiroeda и соавт. [39] изучили полиморфизм коротких tandemных повторов САТТ в промоторной области (–794САТТ) гена *MIF* (macrophage migration inhibitory factor, фактор торможения миграции макрофагов). Группу обследуемых составили 135 японцев с ЯБ (92 – ЯБЖ, 43 – ЯБ ДПК) и 336 здоровых (контрольная группа). По результатам исследования выявлен повышенный риск

развития ЯБ ДПК при наличии генотипа 7/7-САТТ гена *MIF* (OR=6,31, p=0,012).

Изучение полиморфного варианта –468G/A гена *MPO* (myeloperoxidase, миелопероксидаза) проводили среди населения острова Тайвань (китайцы). В выборку вошли 115 больных ЯБ ДПК и 182 здоровых (контроль). Установлена ассоциация аллеля А гена *MPO* с формированием заболевания (OR=2,3, p=0,008) [40].

Т. Arisawa и соавт. [41] провели исследование однонуклеотидного полиморфизма Т-167С (rs1330344) промотора гена *COX-1* (cyclooxygenase-1, циклооксигеназа-1) у 343 индивидуумов контрольной группы и 137 больных ЯБ (ЯБЖ – 93 больных, ЯБ ДПК – 44 пациента). Наличие в генотипе аллеля Т (rs1330344) ассоциировано с повышенным риском

возникновения ЯБ (OR=1,88, p=0,027), особенно с ЯБЖ (OR=2,71, p=0,0073).

Таким образом, проведенный анализ литературных материалов свидетельствует о том, что количество работ по изучению роли полиморфизма генов-кандидатов в формировании язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ограничено, и большинство из них проведено за рубежом. Результаты отличаются в зависимости от этнических характеристик обследуемых групп и иногда являются противоречивыми. Работы отечественных ученых по данной проблеме единичны. Указанные факторы говорят о необходимости дальнейшего изучения роли полиморфных вариантов генов-кандидатов в формировании ЯБЖ и ДПК.

## Литература | References

- Kolotilova M. L., Ivanov L. N. Neurosis and genetic theory of etiology and pathogenesis of ulcer disease. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014, vol. 69, no 7–8, pp. 10–16. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v69i7–8.1104  
Колотилова, М. Л. Нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни / М. Л. Колотилова, Л. Н. Иванов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 7–8. – С. 10–16.
- Vyalov S. S. Yazvennaya bolezni' i maastrikht-4: vnedrenie v klinicheskuyu praktiku [Peptic Ulcer and Maastricht-4: introduction to clinical practice]. *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective pharmacotherapy*, 2012, no 28, pp. 16–23. (In Russ.)  
Вялов, С. С. Язвенная болезнь и маастрихт-4: внедрение в клиническую практику / С. С. Вялов // Эффективная фармакология. – 2012. – № 28. – С. 16–23.
- Makolkin V. I., Ovcharenko C. I., Sulimov V. A. Vnutrennie bolezni, 6-e izd, pererab. I dop. [Internal disease, 6th edition, re-working and add.], 2012, 789 p. (In Russ.)  
Маколкин, В. И. Внутренние болезни. / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко, В. А. Сулимов. – 6-е изд., перераб. и доп. – 2012 г. – 789 с
- Shilova M. V. Yazvennaya bolezni' zheludka [Gastric ulcer]. *Bulleten' meditsinskikh internet-konferencii – Bulletin of medical Internet conferences*, 2014, vol. 4, no 5, 527 p. (In Russ.)  
Шилова, М. В. Язвенная болезнь желудка / М. В. Шилова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – № 5. – С. 527.
- Ramakrishnan K., Salinas R. Peptic Ulcer Disease. *American Family Physician*. 2007; 76(7):1005–12.
- Stewart D. J., Ackroyd R. Peptic ulcers and their complications. *Surgery*. 2011.
- Araujo M. B., Borini P., Guimarões R. C. Etiopathogenesis of peptic ulcer: back to the past? *Arquivos de gastroenterologia*. 2014;51(2):155–61.
- Herszenyi L., Juhasz M., Mihaly E. et al. Peptic ulcer disease and stress. *Orvosihetlap*. 2015; 156(35):1426–9. doi: 10.1556/650.2015.30249.
- Chang Y. W. [Non-*Helicobacter pylori*, Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Peptic Ulcer Disease]. *The Korean journal of gastroenterology*. 2016; 67(6):313–7. doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.313.
- Dhar P., Nq G. Z., Sutton P. How host regulation of *Helicobacter pylori*-induced gastritis protects against peptic ulcer disease and gastric cancer. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2016, no 311(3).
- Shim Y. K. [Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease]. *The Korean journal of gastroenterology*. 2016; 67(6):300–12. doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.300.
- Lanas A., Chan F. K. L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017; 390(10094):613–624. doi: 10.1016/S0140–6736(16)32404–7.
- Kuramshina O. A., Kryukova A. Ya. Kliniko-endoskopicheskaya kharakteristika I emotsional'no-lichnostnaya sfera bol'nyh yazvennoy bolezni'yu dvenadtsatiperstnoy kishki, imeyushih nasledstvennyuyu predispozitsionnost' [Clinical and endoscopic characteristics and emotional and personal sphere of patients with duodenal ulcer who have a hereditary predisposition]. *Fundamental'nyye issledivaniya – Fundamental study*, 2011; no 11, pp. 53–56. (In Russ.)  
Курамшина, О. А. Клинико-эндоскопическая характеристика и эмоционально-личностная сфера больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, имеющих наследственную предрасположенность / О. А. Курамшина, А. Я. Крюкова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 53–56.
- Shekera O. G., Mel'nik D. V. Yazvennaya bolezni' dvenadtsatiperstnoy kishki u vzroslykh i detey: factory riska (obzor literatury) [Peptic ulcer disease duodenal ulcer in adults and children: risk factors (review of literature)]. *Vestnik KGMA im. I. K. Ahunbaeva – Bulletin of KSMA named. I. K. Akhunbaeva*, 2015, no 3, pp.90–94. (In Russ.)  
Шекера, О. Г. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у взрослых и детей: факторы риска (обзор литературы) / О. Г. Шекера, Д. В. Мельник // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2015. – № 3. – С. 90–94.
- Polivanova T. V., Manchuk V. T., Tsukanov V. V. Risk formirovaniya i kliniko-morfologicheskkiye proyavleniya gastroduodenal'noy patologii u shkol'nikov Evenkii pri otyagoshennom nasledstvennom anamneze po patologii zheludochno-kishechnogo trakta [The risk of the formation and clinical morphological manifestations of gastroduodenal pathology in Evenkia schoolchildren with positive family anamnesis pathology of the gastrointestinal tract]. *Sibirskii nauchnyy maditsinskii*

- zhurnal – *Siberian scientific medical journal*, 2010, vol. 30, no 3, pp. 39–44. (In Russ.)
- Поливанова, Т. В. Риск формирования и клинко-морфологические проявления гастродуоденальной патологии у школьников Эвенкии при отягощенном семейном анамнезе по патологии желудочно-кишечного тракта / Т. В. Поливанова, В. Т. Манчук, В. В. Цуканов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2010. – Т. 30. – № 3. – С. 39–44.
16. Baranov A. A. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po okazaniyu meditsynskoy pomoshi detyam s yazvennoy bolzn'yu zheludka i/ili dvenadtsatiperstnoy kishki [Federal clinical guidelines for providing medical care to children with gastric and/or duodenal ulcers]. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Souz pediatrov Rossii – Ministry of health of the Russian Federation. Union of pediatricians of Russia. 2015. (In Russ.)  
Баранов А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. – 2015.
  17. Kambalov M.N., Lobankov V.M. Klinicheskiye variant yazvennoy bolezni u bliznetsov [Clinical variants of peptic ulcer disease in twins]. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii – Bulletin of surgical gastroenterology*, 2008, no 3, pp. 53–55. (In Russ.)  
Камбалов, М. Н. Клинические варианты язвенной болезни у близнецов / М. Н. Камбалов, В. М. Лобанков // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 3. – С. 53–55.
  18. Tanikawa C., Urabe Y., Matsuo K. et al. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nature Genetics*. 2012; 44(4):430–4, S1–2. doi: 10.1038/ng.1109.
  19. Tanikawa C., Matsuo K., Kubo M. et al. Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility. *PLoS One*. 2013; 8(5): e63698. doi: 10.1371/journal.pone.0063698. Print 2013.
  20. Usui Y., Matsuo K., Ozeet I. et al. Impact of PSCA polymorphism on the risk of duodenal ulcer. *Journal of epidemiology*. 2019; doi: 10.2188/jea.JE20190184. Online ahead of print.
  21. Garcia-Gonzalez M.A., Bujanda L., Quintero E. et al. Association of PSCA rs2294008 gene variants with poor prognosis and increased susceptibility to gastric cancer and decreased risk of duodenal ulcer disease. *International Journal of Cancer*. 2015, vol. 137, pp. 1362–1373.
  22. Nurgaliev A. K., Shaymardanova E. K., Khidiyatova I. M. et al. Assotsiatsii polimorfnykh variantov genov tsitokinov s riskom razvitiya yazvennoy bolezni v respublike Bashkortostan [Associations of polymorphic variants of cytokine genes with the risk of peptic ulcer disease in the Republic of Bashkortostan]. *Genetika – Genetics*, 2014; vol. 50, no 12, p. 1455. (In Russ.)  
Нурғалиева, А. Х. Ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с риском развития язвенной болезни в республике Башкортостан / А. Х. Нурғалиева, Э. Х. Шаймарданова, И. М. Хидиятова и соавт. *Генетика*. – 2014. – Т. 50. – № 12. – С. 1455.
  23. Sugimoto M., Yamaoka Y., Furuta T. Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer. *World journal of Gastroenterology*. 2010; 16(10):1188–200. doi: 10.3748/wjg.v16.i10.1188.
  24. Mattar R., dos Santos S. F., do Socorro Monteiro M. et al. A possible role of IL-1RN gene polymorphism in the outcome of gastrointestinal diseases associated with *H.pylori* infection. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2013; 6:35–41. doi: 10.2147/CEG.S42260. Print 2013.
  25. Ivanov V.P., Polonikov A. V., Khoroshaya I. V. et al. Svyaz' polimorfizma –511C/T v promotornoy oblasti gena interleukina-1β s predispozitsionnoy k yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki i osobennostyami eyo techeniya [Polymorphism relation-511C/T in the promoter region of the interleukin-1β gene – with a predisposition to peptic ulcer of the stomach and duodenum and features of its course]. *RZHGGK – RJGGK*, 2006, no 1, pp. 42–46. (In Russ.)  
Иванов, В. П. Связь полиморфизма –511C/T в промоторной области гена интерлейкина-1β с предрасположенностью к язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и особенностями ее течения / В. П. Иванов, А. В. Полоников, И. В. Хорошая и соавт. *РЖГТК*. – 2006. – № 1. – С. 42–46.
  26. Garcia-Gonzalez M.A., Lanas A., Santolaria S. et al. The polymorphic IL-1B and IL-1RN genes in the aetio-pathogenesis of peptic ulcer. *Clinical and experimental immunology*. 2001; 125(3):368–75. doi: 10.1046/j.1365–2249.2001.01593.x.
  27. Essadik A., Jouhadi H., Rhouda T. et al. Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor Alpha in Moroccan Patients with Gastric Pathology: New Single-Nucleotide Polymorphisms in TNF-α (–193) (G/A). *Mediators of Inflammation*. 2015.
  28. Sałagacka A., Żebrowska M., Jeleń A. et al. Investigation of –308G>A and –1031T>C polymorphisms in the TNFA promoter region in Polish peptic ulcer patients *Advances in Medical Sciences*. 2014; 8(6):632–6. doi: 10.5009/gnl13224. Epub 2014 Nov 15..
  29. Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA, et al. [Influence of three point mutations in TNF-alpha promoter gene in clinical manifestations and complications of stomach and duodenal ulcer]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2009;(1):8–11. (In Russ.) PMID: 19548417.  
Полоников, А. В. Влияние трех точковых мутаций в промоторе гена TNFα на клинические проявления и осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А. В. Полоников, В. П. Иванов, М. А. Солодилова и соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 1. – С. 8–11.
  30. Partida-Rodriguez O., Torres J., Flores-Luna L. et al. Polymorphism in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer. *International Journal of Cancer*. 2010; 126(8):1861–1868. doi: 10.1002/ijc.24773.
  31. Solodilova M. A. Vovlechenost' polimorfizma genov fermentov antioksidantnoy sistemy v formirovanie predispozitsionnosti k multifaktorialnym zabozevaniyam cheloveka. Diss. doct. med. nauk [Involvement of polymorphism of genes of enzymes of the antioxidant system in the formation of predisposition to human multifactorial diseases. Dr. med. sci. diss.]. Moscow, 2009. 49 p. (In Russ.)  
Солодилова, М. А. Вовлеченность полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в формирование предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям человека [Текст]: автореф. дис. на соиск. учен. степ. док. мед. наук / Солодилова Мария Андреевна. – Москва. – 2009. – 49 с.

32. Pohjanen V. M., Koivurova O. P., Huhtaet H. et al. Toll-LikeReceptor 4 Wild Type Homozygosity of Polymorphisms +896 and +1196 Is Associated with High Gastrin Serum Levels and Peptic Ulcer Risk. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131553. doi: 10.1371/journal.pone.0131553. eCollection 2015.
33. Tourani M., Habibzadeh M., Shokri-Shirvani J. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with Toll-like receptor-4 Thr399Ile polymorphism increased the risk of peptic ulcer development in North of Iran. *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology*. 2017; 126(1):76–84. doi: 10.1111/apm.12779. Epub 2017 Nov 14.
34. Mirkamandar E., Nemati M., Hayatbakhsh M. et al. Association of a single nucleotide polymorphism in the TLR2 gene (rs3804099), but not in the TLR4 gene (rs4986790), with *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018; 29(3):283–291. doi: 10.5152/tjg.2018.17484.
35. Trejo-de la O.A., Torres J., Sanchez-Zauco N. et al. Polymorphisms in TLR9 but not in TLR5 increase the risk for duodenal ulcer and alter cytokine expression in the gastric mucosa. *Innate Immunity*. 2015; 21(7):706–13. doi: 10.1177/1753425915587130. Epub 2015 May 20.
36. Shaymardanova E. K., Nurgalieva A. K., Nadyrshina D. D., Khusnutdinova E. K. Molecular genetic aspects of peptic ulcer disease. *Medical Genetics*. 2014;13(11):4–14. (In Russ.) doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2014-11-4-14  
Шаймарданова, Э. Х. Молекулярно-генетические аспекты язвенной болезни / Э. Х. Шаймарданова, А. Х. Нурғалиева, Д. Д. Надыршина, Э. К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2014. – Т. 13. – № 11.
37. Shaymardanova E. K., Nurgalieva A. K., Khidiyatova I. M. Rol' allelykh genov matriksnykh metalloproteinaz i ikh tkaneyykh ingibitorov v razvitii yazvennoy bolezni [The role of allelic genes of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the development of peptic ulcer disease]. *Genetika – Genetics*, 2016, vol. 52, no 3, p. 364. (In Russ.)  
Шаймарданова, Э. Х. Роль аллельных генов матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии язвенной болезни / Э. Х. Шаймарданова, А. Х. Нурғалиева, И. М. Хидиятова и соавт. // Генетика. – 2016. – Т. 52. – № 3. – С. 364.
38. Ohtaki Y., Azuma T., Konishi J. et al. Assotiation between genetic polymorphism of the pepsinogen C gene and gastric body ulcer: the genetic predisposition is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1997; 41(4):469–74. doi: 10.1136/gut.41.4.469.
39. Shiroeda H., Tahara T, Shibata T. et al. Functional promoter polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor in peptic ulcer diseases. *International Journal of Molecular Medicine*. 2010, no 26, pp. 707–711.
40. Hsu P.-I., Jwo J.-J., Tseng H.-H. et al. Association of the myeloperoxidase –468G/A polymorphism with gastric inflammation and duodenal ulcer risk. *World Journal of Gastroenterology*. 2005; 11(18):2796–801. doi: 10.3748/wjg.v11.i18.2796.
41. Arisawa T., Tahara T, Shibata T. et al. Association between genetic polymorphisms in the cyclooxygenase-1 gene promoter and peptic ulcers in Japan. *International Journal of Molecular Medicine*. 2007; 20(3):373–8.